

令和 元年 5 月 17 日現在

機関番号：32659

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15425

研究課題名(和文) SNAr/Claissen転位を基盤とするアリールC-グリコシド合成の新アプローチ

研究課題名(英文) New Approach to Aryl C-Glycosides Based on SNAr Reaction/Claissen Rearrangement Sequence

研究代表者

藤本 裕貴 (Fujimoto, Yuuki)

東京薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：30779856

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：芳香環炭素とグリコシル基のアノマー炭素の間で炭素-炭素結合をもつアリールC-グリコシド類は、その興味深い生物活性や複雑な構造により注目を集めてきた。本研究課題では、SNAr反応とClaissen転位反応を基盤として、従来のグリコシル化法と相補的に利用可能な新手法の開発に取り組んだ。その結果、本アプローチが新たなグリコシル化法として十分利用可能であること、また、本研究に付随して、SNAr反応/Claissen転位反応の組み合わせがキサントンへのプレニル基導入法として有効であることを見出し、これを利用した天然物の合成研究へと展開できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アリールC-グリコシド類は、プラマイシン系抗生物質やSGLT2阻害薬などに代表されるように、その構造的特徴や特異な生物活性といった点で大きな注目を集めている。本研究課題で開発に成功した手法は、これまでに類例のない新たなアリールC-グリコシド合成法であり、Lewis酸によって促進される芳香族求電子置換反応をベースとした従来のグリコシル化法と相補的な利用が可能である。そのため、これまでは合成できなかった新たなアリールC-グリコシドの合成が可能となり、新奇な生物活性分子・機能性分子としての活用など、当該分野における基礎・応用の両面に対して大きな波及効果をもたらすものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：A new synthetic approach to aryl C-glycoside via SNAr reaction/Claissen rearrangement sequence was developed. The SNAr reaction of readily prepared fluoroxanthenes with glycals proceeded efficiently and subsequent Claisen rearrangement gave 2-(2,3-dehydroglycosyl) xanthenes in highly stereoselective manner.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 有機反応学 芳香族合成 天然物 キサントン 糖 プレニル シグマトロピー転位反応

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

芳香族化合物と糖類が、芳香環炭素-アノマー炭素間で結合した化合物 (アリアル C-グリコシド) は、天然物・非天然物を問わず、そのユニークな生物活性や複雑な分子構造が大きな注目を集めてきた (図1)。特に天然には、多環性芳香族骨格と糖構造が結合した複合構造をもつ誘導体がしばしば見られ、こういった化合物の合成へチャレンジすることが、これまでのアリアル C-グリコシド合成分野の発展を促してきたと言っても過言ではない。

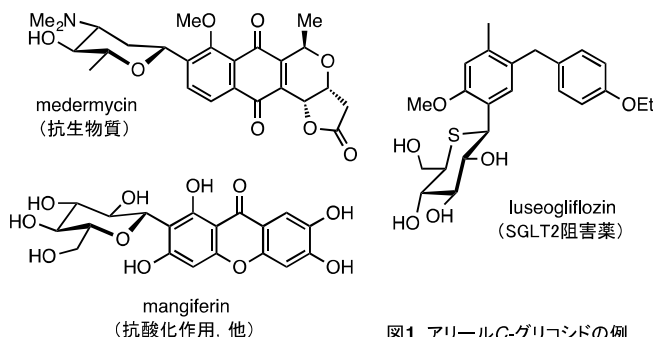


図1 アリアルC-グリコシドの例

さて、従来のアリアル C-グリコシドの合成法としてはもっぱら、Lewis 酸を用いた芳香族求電子置換反応が用いられている。実際、さまざまな活性化基をもつグリコシルドナーと、それに適した Lewis 酸の組み合わせが数多く開発されており、それぞれの手法を用いた天然物合成も非常に多く報告されている。しかし、この方法は一般に、芳香族ユニットが単純な合成序盤にグリコシル化を行なったのち、多工程を経て多環性芳香族骨格を組み上げるという方策が取られ、合成スキームが直線的になりがちであるという問題を抱えている。一方、合成終盤、すなわち多環性芳香族骨格を合成したのちにグリコシル化を行おうと考えると、反応の立体化学および位置化学の制御が可能で、かつ、グリコシル化に必要な Lewis 酸を用いる条件に耐えるアグリコンの選択が困難であるという問題が生じる。従来はこれらの繊細な問題を、手法と基質を緻密に設計・選択することによって乗り越えてきたわけであるが、その組み合わせの探索には膨大な労力を要するため、新しいアプローチの開発が強く望まれていた。

### 2. 研究の目的

前述の問題を抱えつつも、合成終盤でグリコシル基を導入する合成は (1) 収束的な経路になることに加えて、グリコシル化後の目的物への工程数も短い、(2) 糖-芳香族複合構造に由来する合成反応への弊害が軽減されるなどの魅力がある。そこで本研究では、アリアル C-グリコシド合成分野に新たなアプローチを提案することを目的とし、合成終盤に利用可能で、かつ上述の問題を解決しうるグリコシル化法の開発を目指した。

### 3. 研究の方法

上述の問題は多くの場合、求電子剤として働くグリコシルドナーを活性化するために必須な、強力な Lewis 酸を用いることで生じる。そこで研究代表者は、Lewis 酸の使用を避ける、もしくは比較的マイルドな Lewis 酸を用いたグリコシル化法を開発するべく、グリコシルドナーを求電子剤としてではなく、求核剤として用いるアプローチを着想した。すなわち、糖水酸基を求核部位とする芳香族求核置換 ( $S_NAr$ ) 反応により、まず O-グリコシドを形成したのち、Claisen 転位反応によってアリアル C-グリコシドへと変換するというものである (図2)。

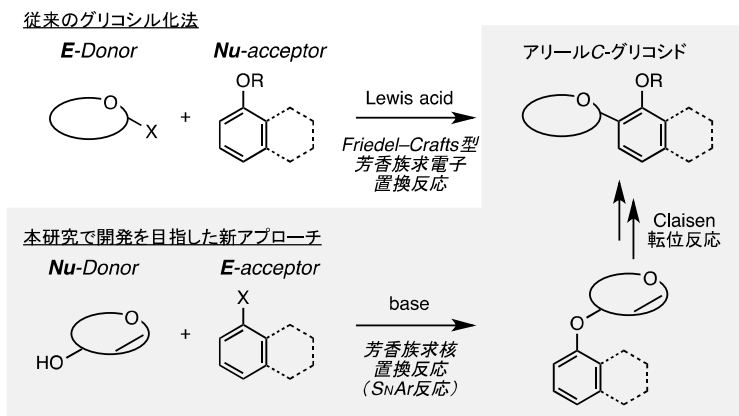
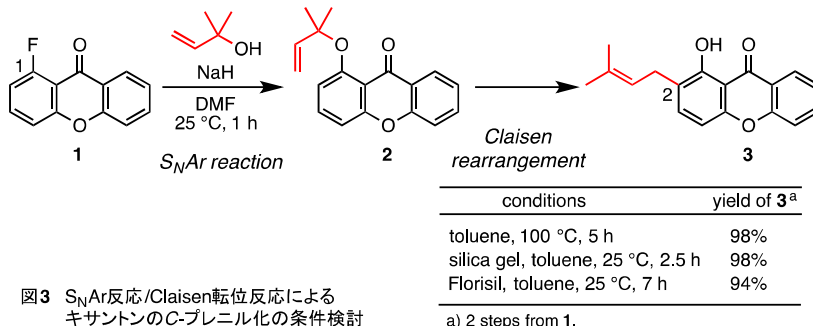


図2 従来のグリコシル化法と本研究で開発を目指した手法の比較

### 4. 研究成果

本研究では、まず、多環式芳香族化合物への  $S_NAr$  反応/Claisen 転位反応が効率よく進行する反応条件および基質について系統的に調べる必要があった。その点において、反応の課題として立体選択性も含まれるグリカルとの反応は問題を複雑化すると考え、グリコシル化の検討に先立ってプレニル基の導入をデモンストレーションとして設定



し、研究代表者らが既に合成法を確立していたフルオロキサントン誘導体を用いて反応条件を精査することにした。

はじめに、1-フルオロキサントン **1** と 1,1-ジメチルアリルアルコールとの  $S_NAr$  反応について種々検討を行なった。その結果、DMF 溶媒中、塩基として水素化ナトリウムを用いると反応が効率よく進行することがわかった。つづいて、得られたエーテル体 **2** をトルエン溶媒中で加熱したところ、Claisen 転位反応が 100 °C で進行し、プレニルキサントン **3** を二段階収率 98% で得ることに成功した。さらに、この Claisen 転位反応の段階では、固体酸触媒の添加が有効でシリカゲルやフロリジルを用いると反応が室温で進行するようになることも見出した (図 3)。

また、この方法は 1-フルオロキサントンだけでなく 3-フルオロキサントン **4** にも適用可能であり、対応する 4-プレニルキサントン **6** を高収率で与えることもわかった (図 4)。以上の成果を受けて、2 位と 4 位の両方にプレニル基をもつ天然物 garcinone A の全合成に着手した。すなわち、市販のトリフルオロベンゼン **7** と既知のベンズアルデヒド **8** から高収率で合成した 1,3-ジフルオロキサントン **9** に、二ヶ所での  $S_NAr$  反応/Claisen 転位反応を適用したのち、適切に保護基を除去することによって garcinone A を 10 工程、総収率 65% で合成することに成功した。

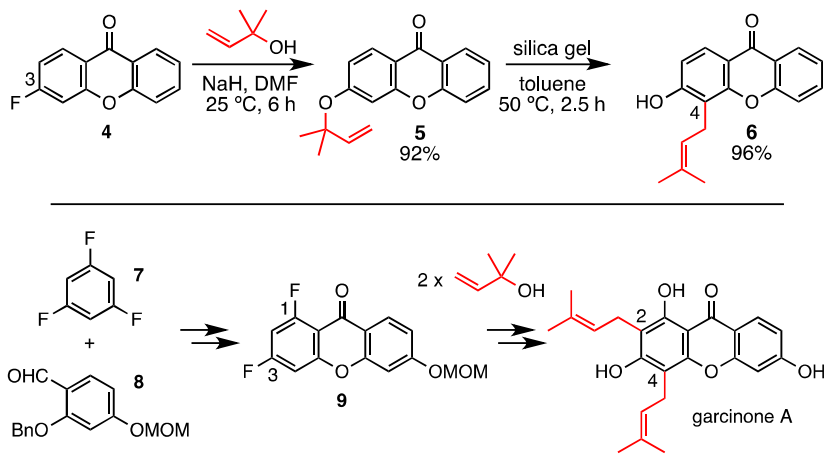
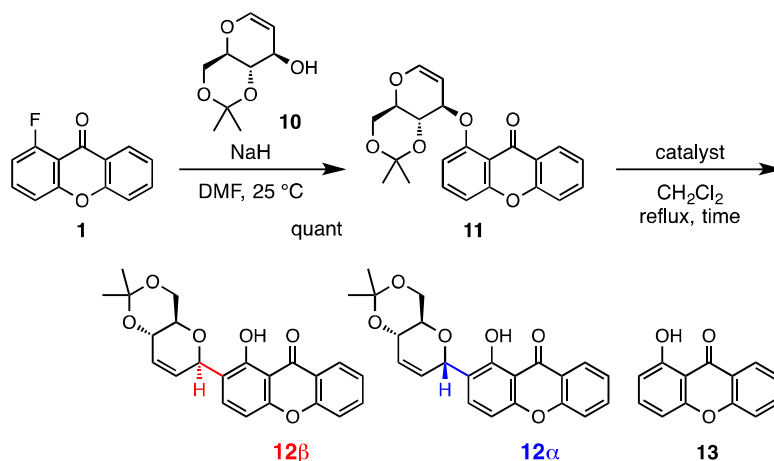


図 4  $S_NAr$  反応/Claisen 転位反応による 4-プレニルキサントンの合成と garcinone A の全合成

ここまでのプレニル基導入に関する検討を経て得られた知見をもとに、実際に  $S_NAr$  反応/Claisen 転位反応によるグルコシル化の検討を行なった (図 5)。その結果、4,6-O-イソプロピリデンフルカル **10** による  $S_NAr$  反応がプレニル化の場合と同様の条件で定量的に進行すること、また、Claisen 転位反応は  $N,N$ -ジメチルアニリン溶媒中で 170 °C の加熱を必要とするものの、良好な収率および立体選択性で転位体 **12** を与えることがわかった。この際、1-ヒドロキシキサントン **13** の副生が問題となったが、種々検討の結果、触媒として  $Eu(fod)_3$  を用いると **13** の副生が抑制でき、反応収率が向上することも明らかにした。得られたジアステレオマー **12β** および **12α** は単離後、Claisen 転位反応と同条件に付してもお互いに異性化することはなく、本反応の立体選択性は速度論的に決まっていることもわかった。



| catalyst          | time (h) | yield<br>( <b>12β</b> + <b>12α</b> + <b>13</b> ) | ratio<br>( <b>12β</b> : <b>12α</b> : <b>13</b> ) |
|-------------------|----------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| none <sup>a</sup> | 5.5      | 80%                                              | 91 : 1 : 8                                       |
| silica gel        | 7.5      | 22%                                              | 78 : 8 : 14                                      |
| Florisil          | 6.5      | 88%                                              | 87 : 6 : 7                                       |
| $Eu(fod)_3$       | 3.5      | quant                                            | 90 : 6 : 4                                       |

図 5 グルコシル誘導体との  $S_NAr$  反応/Claisen 転位反応

a) The reaction was performed in PhNMe<sub>2</sub> at 170 °C.

つづいて、本手法の基質一般性について検討を行なった。その一例を図 6 に示した。検討の結果、種々のキサントンやグリカールの組み合わせで反応が進行することが明らかになった。また、どの組み合わせでも Claisen 転位反応の立体選択性は高く、合成化学的に十分利用可能なレベルにあることもわかった。

さらに得られた Claisen 転位生成物の変換を試みた (図 7)。例えば、**12β** をパラジウム/炭素触媒存在下、水素で処理して二重結合を還元したのち、酸加水分解によってイソプロピリデン保護基の除去を行なったところ、2,3-デオキシグリコシド **17** を収率よく合成することができた。この二重結合を利用した各種変換により、さまざまなキサントン C-グリコシドのアナログが合成可能となると期待できる。

図6 基質一般性の検討

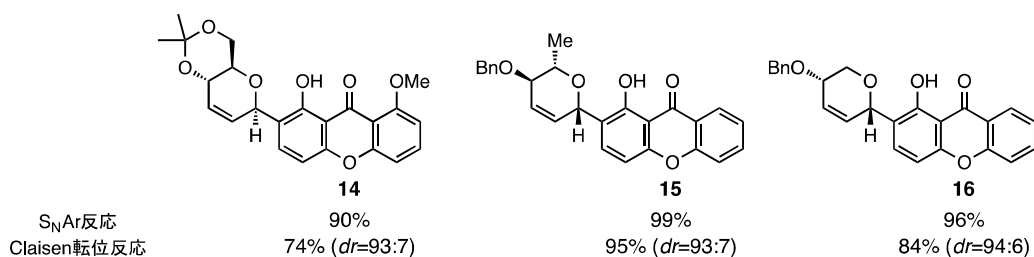
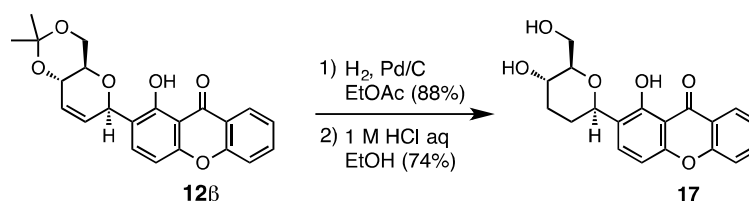


図7 Claisen転位生成物の変換例  
—デオキシグリコシド17の合成



## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕（計0件）

### 〔学会発表〕（計14件）

- ① 望月美歩, 古川千里, 高橋叶, 藤本裕貴, 矢内光, 松本隆司, プレニル修飾された天然キサントンの合成研究, 日本薬学会第139年会 (2019年3月, 千葉)
- ② 藤本裕貴, 渡部結, 小林諒真, 松本隆司, Aromatic oxy-Cope 転位反応の位置選択性に関する考察, 日本化学会第99回春季年会 (2019年3月, 神戸)
- ③ 小林諒真, 渡部結, 藤本裕貴, 松本隆司, ジェミナル-ビス (プレニル) キサントン類の合成研究, 日本化学会第99回春季年会 (2019年3月, 神戸)
- ④ 藤本裕貴, 望月美歩, 古川千里, 福世祐大, 松本隆司, Claisen 転位反応を利用するキサントン骨格への選択的置換基導入法, 第44回反応と合成の進歩シンポジウム (2018年11月, 熊本)
- ⑤ 望月美歩, 古川千里, 福世祐大, 小林諒真, 藤本裕貴, 矢内光, 松本隆司, フルオロ基の特性を活用するキサントン骨格へのプレニル基導入法, 第113回有機合成シンポジウム (2018年6月, 名古屋)
- ⑥ 望月美歩, 古川千里, 高橋叶, 藤本裕貴, 矢内光, 松本隆司, 複数のプレニル側鎖をもつ天然キサントンの合成, 第75回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (2018年5月, 千葉)
- ⑦ 高橋叶, 望月美歩, 小林諒真, 渡部結, 藤本裕貴, 矢内光, 松本隆司, イソプレノイド置換キサントンの合成研究, 日本薬学会第138年会 (2018年3月, 金沢)
- ⑧ 藤本裕貴, 伊藤宏美, 星大樹, 望月美歩, 矢内光, 松本隆司, 位置選択的  $S_NAr$  反応を基盤とするキサントン類の効率的合成法, 日本薬学会第138年会 (2018年3月, 金沢)
- ⑨ 望月美歩, 古川千里, 高橋叶, 藤本裕貴, 矢内光, 松本隆司,  $S_NAr$  反応/Claisen 転位反応を利用したキサントンの C-プレニル化法, 日本薬学会第138年会 (2018年3月, 金沢)
- ⑩ 小林諒真, 渡部結, 高橋叶, 浅野雅之, 藤本裕貴, 矢内光, 松本隆司, イソプレノイド鎖でジェミナル二置換されたキサントンの合成法, 日本薬学会第138年会 (2018年3月, 金沢)
- ⑪ 古川千里, 望月美歩, 高橋叶, 藤本裕貴, 矢内光, 松本隆司, Claisen 転位反応を利用する置換キサントンの効率的合成法, 第74回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (2017年11月, 新潟)
- ⑫ 藤本裕貴, 高橋叶, 望月美歩, 古川千里, 矢内光, 松本隆司,  $S_NAr$  反応/Claisen 転位反応を経るキサントンのプレニル化, 第43回反応と合成の進歩シンポジウム (2017年11月, 富山)
- ⑬ Fujimoto, Yuuki; Watabe, Yu; Takahashi, Kanae; Furukawa, Chisato; Mochizuki, Miho; Yanai, Hikaru; Matsumoto, Takashi, Synthesis of Naturally Occurring Prenylated Xanthenes By Utilizing Fluoroaromatic Compounds, 26th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (September, 2017, France)
- ⑭ 高橋叶, 望月美歩, 古川千里, 藤本裕貴, 松本隆司, イソプレノイド修飾キサントン pruniflorone I の合成研究, 第73回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (2017年5月, 東京)

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

[https://www.ps.toyaku.ac.jp/Org\\_Synth/](https://www.ps.toyaku.ac.jp/Org_Synth/)

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。